

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 特 許 公 報 ( B 2 )

(11) 特許番号

第2590358号

(45) 発行日 平成 9 年 (1997) 3 月 12 日

(24) 登録日 平成 8 年 (1996) 12 月 19 日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A61K 31/58

9/02

識別記号

ACV

F I

A61K 31/58

9/02

ACV

H

L

請求項の数11 (全5頁)

(21) 出願番号 特願昭63-45928

(22) 出願日 昭和63年(1988) 3 月 1 日

(65) 公開番号 特開平1-221318

(43) 公開日 平成 1 年 (1989) 9 月 4 日

審判番号 平6-4767

(73) 特許権者 999999999

五十嵐 正雄

群馬県前橋市日吉町四丁目357番地の4

(73) 特許権者 999999999

東京田辺製薬 株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号

(72) 発明者 五十嵐 正雄

群馬県前橋市日吉町4丁目357番地の4

(74) 代理人 弁理士 松山 直行 (外1名)

合議体

審判長 加藤 孔一

審判官 宮本 和子

審判官 谷口 浩行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子宮内膜症治療用の子宮内又は腔内投与製剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】マトリックス基剤にダナゾールを保持させ、これに必要に応じて放出促進剤を配合せしめてなり該マトリックス基剤がT字形または大田リング様の形状を有することを特徴とする子宮内膜症治療用の子宮内投与製剤。

【請求項2】ダナゾールの含有量が80～200mgであり、組成重量比が、ダナゾールは20～50部、マトリックス基剤は50～80部、必要に応じて配合する放出促進剤は0.5～8部である請求項1記載の子宮内投与製剤。

【請求項3】マトリックス基剤がシリコーンゴムであり、放出促進剤がポリソルベート80である請求項1又は2記載の子宮内投与製剤。

【請求項4】形状がT字形であり、その大きさとして横軸が、長さは20～40mm、直径は1.0～3.0mm、縦軸が、長

2

さは25～45mm、直径は3.0～4.0mmである請求項1～3記載の子宮内投与製剤。

【請求項5】形状が大田リング様であり、その大きさとしてリング外径が20～25mm、直径が2.5～4.5mmである請求項1～3記載の子宮内投与製剤。

【請求項6】単層状又は核を有する二層状である請求項1～5記載の子宮内投与製剤。

【請求項7】マトリックス基剤にダナゾールを保持させ、これに必要に応じて放出促進剤を配合せしめてなり該マトリックス基剤が環状リングの形状を有することを特徴とする子宮内膜症治療用の腔内投与製剤。

【請求項8】ダナゾールの含量が50～4000mgであり、組成重量比が、ダナゾールは20～50部、マトリックス基剤は50～80部、必要に応じて配合する放出促進剤は0.5～8部である請求項7記載の腔内投与製剤。

10

3

【請求項 9】マトリックス基剤がシリコーンゴムであり、放出促進剤がポリソルベート 80 である請求項 7 又は 8 記載の腔内投与製剤。

【請求項 10】その大きさとしてリング外径が 30～60mm、環の直径が 4.0～12.0mm である請求項 7～9 記載の腔内投与製剤。

【請求項 11】単層状又は核を有する二層状である請求項 7～10 記載の腔内投与製剤。

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明は、子宮内膜症に対して著効を示すダナゾール含有の局所投与製剤に関し、更に詳しくは、ダナゾールをマトリックス基剤に保持させた子宮内膜症治療用の子宮内又は腔内投与製剤に関する。

従来の技術

子宮内膜症は、成熟女性に多発し、その多くは不妊症を伴う疾患であり、病巣の部位により外性子宮内膜症（骨盤内子宮内膜症；Pelvic endometriosis）及び内性子宮内膜症（子宮腺筋症；Adenomyosis）に大別される。

ダナゾールは、もっぱら子宮内膜症の経口用治療薬として高く評価され（月刊薬事 25 巻 4 号 691 頁 1983 年）、繁用されている薬物であり、局所用治療薬としての有効性は国内は勿論、全世界で全く知られていない。このことは、ダナゾールの経口投与における作用機序として、①視床下部・下垂体系機能を抑制するため卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体化ホルモン（LH）の分泌が低下し、その結果、卵巣からのエストロゲン分泌が低下し、最終的に子宮内膜症が萎縮して治癒するという、換言すれば、卵巣機能を完全に抑制するいわゆる偽閉経療法であるという世界的定説〔ファァーティリティ・アンド・ステリリティ（Fertility and Sterility）29 巻 637 頁 1978 年〕及び②この定説を是認しつつ、子宮内膜症細胞に対する幾分の直接作用をも容認する修正説〔アメリカン・ジャーナル・オブ・オブスレトリック・アンド・ガynecology（American Journal of Obstetric and Gynecology）140 巻 62 頁 1981 年〕が大きく支持されていることによるものと思われる。

一方、女性が子宮内膜症に罹患すると、ほぼ 100% 不妊症になる。外性子宮内膜症が更に拡大すると月経痛が出現し、更に悪化すると月経時以外の腰痛、下腹痛を訴えるようになる。内性子宮内膜症の時には、不妊の他、月経痛、過多月経を訴えるものが多い。従って、子宮内膜症患者のほとんどは不妊を主訴として病院を訪れるものであり、月経痛を主訴とし、将来の妊娠を希望しない者は極めて小数である。いいかえれば、ほとんどの患者の第一希望は妊娠の成功であり、月経痛や月経時以外の痛の治療は第二希望にすぎない。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、ダナゾール経口投与療法は、内性子宮内膜症のほとんどの症例で無効である。また外性子宮内

4

膜症に対してはダナゾールの経口投与中はかなりよく奏功するが、問題点は①投与中及び投与直後は排卵が抑制されているので全く妊娠不可能であり、②投与中止後の妊娠率は低く、③投与中止後数ヶ月後に子宮内膜症が再発することが少なくない。

本発明者は、これらの事情に鑑み鋭意研究した結果、ダナゾールを子宮内又は腔内に投与することにより、驚くべきことに、①ダナゾール経口投与療法では従来ほとんど無効であった内性子宮内膜症に対し子宮内投与が著効を示すこと、②腔内投与は投与中も排卵を抑制せず、投与中に妊娠が起これと、③経口投与とちがい、妊娠率が高いこと、④腔内投与を長期に行えば、経口投与中止後しばしば見られる子宮内膜症の再発を予防できること、⑤ダナゾール経口投与療法でしばしば認められた副作用、例えば体重増加、にきびの増加、肝機能障害（一過性）などを全く伴わないことを見出し、また⑥ダナゾールが子宮内膜症に奏効するためには、今まで主張されてきた「視床下部・下垂体・卵巣系の内分泌機能を完全に抑制する必要がある」という考え方が誤っていることを始めて立証し、本発明に到達した。

問題点を解決するための手段

本発明は、ダナゾール療法において、子宮内膜症細胞への直接作業が顕然として存在すること及び、視床下部・下垂体・卵巣系への抑制作用に比べ当該直接作用のほうがはるかに重要であることを臨床面から始めて解明するとともに、いわゆる偽閉経療法をその根幹として説く前記の定説及び修正説の不合理性を立証するものであり、本発明をもって国内は勿論、全世界においてダナゾール局所投与療法の嚆矢とするものである。

本発明によれば、マトリックス基剤にダナゾールを保持させ、これに必要に応じて放出促進剤を配合せしめてなる子宮内膜症治療用の子宮内又は腔内投与製剤（以下単に「本発明製剤」と略す）が提供される。

本発明製剤の形状は、子宮内又は腔内における局所投与に適した通常繁用されている形状であれば良く、代表的には、子宮内製剤とする場合には、T 字形又は太田リング様が、腔内製剤とする場合には環状リングが夫々採用できる。

本発明製剤の大きさとしては、T 字形子宮内製剤の場合、横軸の長さは、20～40mm、好適には 30～35mm に、縦軸の長さは、25～45mm、好適には 30～38mm とし、横軸の直径は 1.0～3.0mm、好適には 1.8～2.6mm、縦軸の直径は 3.0～4.0mm、好適には 3.2～3.6mm とする。太田リング様子宮内製剤の場合、リング外径は 20～25mm とし、太さとしての直径は 2.5～4.5mm、好適には約 3.0mm とする。また、環状リング腔内製剤の場合、リング外径は 30～60mm、好適には 45～55mm とし、環の直径は 4.0～12.0mm、好適には 7.5～10.0mm とする。

T 字形又は太田リング様子宮内製剤では、単層状にするのはもちろんのこと、製剤の硬度を上げる観点から、

10

20

30

40

50

シラスコンロッド（ダウコーニング（社）製）などからなる芯を内蔵させ二層状にしても良い。ただし、T字形子宮内製剤において芯を内蔵させる場合には、通常、横軸のみで十分であり、芯の長さは採用する横軸の長さの55～70%の範囲内とし、芯の直径は当該横軸の直径の60～90%の範囲内とする。なお、T字形子宮内製剤では、長さが30～400mm、好適には50～280mm、直径が0.170～0.290mmのナイロンモノフィラメントを縦軸の下端に装着することを必要とする。一方、環状リング腔内製剤でも、治療期間又は症状の軽重に対応した主薬の放出率向上の観点から、単層状又は二層状のいずれかに形成しても良い。ただし、二層状の環状リング腔内製剤とする場合には、表層の厚さは少くとも0.1mm以上、好適には0.1～2.0mmとする。

本発明製剤の主薬であるダナゾールの含量は、局所投与の際、治療期間又は症状に応じてダナゾールの薬効が有利に発現する用量の範囲内であれば良い。具体的には、子宮内製剤として用いる場合には、80～200mg、好適には100～180mgとし、腔内製剤として用いる場合には、50～4000mg、好適には800～3500mgとする。なお、後者の腔内製剤において、ダナゾール含量を1000mg以下の低含量に設定する場合には、この量を含む層を表層とする二層状の製剤に調製するのが望ましい。

本発明製剤における組成重量比は、主薬のダナゾールが20～50部、マトリックス基剤が50～80部、必要に応じて配合する放出促進剤が0.5～8部となるように設定する。ただし、本発明製剤を二層状製剤に調製する場合には、表層が必ず上記の組成重量比になるように設定する必要がある。核には前記の芯又は表層のマトリックス基剤と同種もしくは異種のものを用い、所望の形状、大きさに成形したものを使用する。

本発明製剤は、ダナゾール、マトリックス基剤を必須成分とし、放出促進剤を選択成分とするものであるが、これらの成分以外に、製法上、微量の硬化触媒が混在する。

本発明製剤におけるマトリックス基剤としては、医療用として認可されている高分子化合物が使用でき、例えば、シリコーンゴム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー又はコラーゲン等が挙げられるが、ダナゾールの保持及び放出等の面からシリコーンゴムが好適である。なお、本明細書においてマトリックス基剤とは、必要に応じて架橋剤を包含しているものも意味し、当該架橋剤は、マトリックス基剤の種類に応じて通常使用されているものを意味する。シリコーンゴムとしては、市販品が使用でき、代表的には、MDX-4-4210（架橋剤を含む）又はサイラスティック382（共にダウコーニング（社）製）等が挙げられる。必要に応じて使用する放出促進剤としては、ポリソルベート60、ポリソルベート80、グリセリン、パル

ミチン酸イソプロピル又はミリスチン酸イソプロピル等が挙げられる。

本発明製剤は、子宮内製剤又は腔内製剤の標準的な技術を用いて製造することができる。例えば、単層状製剤については、ダナゾール、マトリックス基剤及び必要に応じて放出促進剤を、クリーンベンチ内に設置した容器中にとり、これに硬化触媒を添加して室温で2～30分間混合し、ついで得られた混合物を成型型に充填し、室温で固化させて製造する。ダナゾール、マトリックス基剤及び放出促進剤の含量又は組成重量比は前記の範囲内になるように設定し、成型型も前記の形状又は大きさになるようなものを使用する。硬化触媒としてはスズ触媒又は白金触媒を用い、使用量はマトリックス基剤の使用量に対し、0.1～2.0%（W/W）、好適には0.5～1.6%（W/W）となるようにする。二層状製剤については、上記の単層状製剤を製造する工程中、得られた混合物を成型型に充填する工程で、所望の核を埋め込み、ついでこれを同様に固化させることにより製造する。なお核は前記のものを使用する。本発明製剤は、用法上、無菌製剤であることを要求されることから、製造はすべて無菌条件下で行い、得られた最終製剤はアルミヒートシール包材等で包装することは言うまでもないことである。

#### 作用

本発明製剤におけるダナゾールの放出度を次に説明する。放出度の試験は、インビトロ（invitro）及び臨床の二方向から行った。

#### 〈インビトロ試験〉

本発明製剤を蒸留水2～31中へ吊し、37℃で8～44日間攪拌し、液中へ1日毎に放出されるダナゾールの量を液体クロマトグラフィー法により測定することにより試験した。なお、試験期間中蒸留水は毎日交換を行った。

子宮内製剤の1日当りの放出量は約250～400μgであり、腔内製剤の1日当りの放出量は約1000～3000μgであった。

#### 〈臨床試験〉

本発明製剤を28～39才の子宮内膜症患者14名に2～30週間挿着し、ダナゾールの放出量を試験した。放出量は挿着開始時の製剤中のダナゾール含量と挿着終了時の製剤中のダナゾール含量との差を測定し、これを挿着日数で除することにより求めた。なお、ダナゾール含量の測定は、各製剤をクロロホルムで抽出し、この抽出液中のダナゾールの量を吸光度法で測定することにより行った。

子宮内製剤の1日当りの放出量は約150～300μgであり、腔内製剤の1日当りの放出量は約900～3000μgであった。

#### 実施例1（腔内製剤）

1) 20gのダナゾール、75gのサイラスティック382及び5gのポリソルベート80をクリーンベンチ内に設置した容器中にとり、これに1.2gのスズ触媒を添加して室温で

7

20分間混合した。得られた混合物を三種類の成型型へ充填し、1日間室温で放置して固化されることにより、下記の三種類の単層状の環状リング腔内製剤を各2個ずつ、計6個調製した。

① ダナゾール含量;2300mg

大きさ;外径55mm、環の直径9.5mm

② ダナゾール含量;2200mg

大きさ;外径52.5mm、環の直径9.5mm

③ ダナゾール含量;2100mg

大きさ;外径55mm、環の直径9.5mm

II) 20gのダナゾールを30gに、75gのサイラスティック382を70gに、5gのポリソルベート80を無配合に夫々変更した以外は、上述のIとほぼ同様に処理し、下記の三種類の単層状の環状リング腔内製剤を各2個ずつ、計6個調製した。

① ダナゾール含量;3500mg

大きさ;外径55mm、環の直径9.5mm

② ダナゾール含量;3300mg

大きさ;外径52.5mm、環の直径9.5mm

③ ダナゾール含量;3200mg

大きさ;外径55mm、環の直径9.5mm

実施例2 (腔内製剤)

55gのMDX-4-4210 (架橋剤を含む) 及び0.5gの白金触媒を原料とし、リング外径48.5mm、直径5.5mmの核リングを予め製造した。

次に15gのダナゾール、38.5gのMDX-4-4210 (架橋剤を含む) 及び0.35gの白金触媒を30分間室温で混合し、混合物を得た。これを成型型に充填し、ついで予め製造しておいた上記の核リングをこれに埋め込んだのち1日室温放置して固化させ、下記の表層が2.0mmである二層状の環状リング腔内製剤を6個調製した。

○ダナゾール含量;2200mg

大きさ;外径52.5mm、環の直径9.5mm

実施例3 (子宮内製剤)

I) クリーンベンチ内に設置の容器中で3.00gのダナゾール、11.25gのサイラスティック382及び0.75gのポリソルベート80を混合し、ついでこれにスズ触媒0.18gを加え15分間混合を続けた。この混合物を成型型へ充填し、室温で1日放置して固化させ、下記の単層状のT字形子宮内製剤を2個調製した。ナイロンモノフィラメントの装着は混合物の充填時に行った。

○ダナゾール含量;116mg

大きさ;横軸:長さ32mm、直径2.6mm

縦軸:長さ36mm、直径3.6mm

66ナイロンモノフィラメント;

長さ54mm、直径0.285mm

II) 3.00gのダナゾールを4.5gに、11.25gのサイラスティック382を10.5gに、0.75gのポリソルベート80を無配合に夫々変更した以外は、上述のIとほぼ同様に処理し、下記の単層状のT字形子宮内製剤を20個調製した。

8

○ダナゾール含量;175mg

大きさ;横軸:長さ32mm、直径2.6mm

縦軸:長さ32mm、直径3.6mm

黄色ナイロンモノフィラメント;

長さ280mm、直径0.277mm

III) 上述のIIの操作において、成型型への混合物充填の際、横軸に長さ20mm、直径1.6mmのシラスコンロッドからなる芯を埋め込む操作を加えた以外は、上述のIIとほぼ同様に処理し、下記の二層状のT字形子宮内製剤を20個調製した。

○ダナゾール含量;108mg

大きさ;横軸:長さ32mm、直径1.8mm

縦軸:長さ32mm、直径3.2mm

黄色ナイロンモノフィラメント;

長さ250mm、直径0.277mm

実施例4 (子宮内製剤)

1.5gのダナゾール、3.5gのサイラスティック382及び適量のスズ触媒を室温で10分間混合した。この混合物を外径20.5mm、直径1.6mmのシラスコンロッドからなる芯リングを静置した成型型へ充填し、1日放置して固化させ、下記の二層状の太田リング様子子宮内製剤を10個調製した。

○ダナゾール含量;90mg

大きさ;外径22mm、環の直径3.0mm

発明の効果

本発明製剤の子宮内膜症に対する効果を外性子宮内膜症 (骨盤内子宮内膜症) 及び内性子宮内膜症 (子宮腺筋症) の症例に分けて以下詳細に説明する。

(外性子宮内膜症)

30 外性子宮内膜症と診断された28~37才の患者10名 (10症例) に実施例1の腔内製剤を挿着し、治療を行った。なを、この10症例中には、ダナゾールの経口投与では奏効が認められなかった5症例が含まれている。治療期間は最長で30週間とし、製剤の挿着部位は外子宮口周辺とした。

(1) ダグラス窩内膜症組織に対する効果

10症例中全例においてダグラス窩内膜症組織の顕著な減少が認められた。具体的には、治療開始時、当該組織の大きさ (面積) が10~12cm<sup>2</sup>であった3症例においては、2週目で2~3cm<sup>2</sup>に、同じく6~8cm<sup>2</sup>であった4症例においては、4~8週目で0.5~3cm<sup>2</sup>に、3cm<sup>2</sup>であった1症例においては4週目に1cm<sup>2</sup>に夫々減少し、12~17週目に至っては、これら8例全例とも当該組織の大きさが0~0.5cm<sup>2</sup>にまで縮小した。なお、残りの2例 (治療開始時の組織の大きさは8cm<sup>2</sup>及び6cm<sup>2</sup>であった) においては、12~17週目までにダグラス窩内膜症組織の大きさが0.5cm<sup>2</sup>以下に縮小しなかったが、これは、ダグラス窩内膜症のために癒着性子宮後屈が起っており治療により内膜症組織が縮小軟化したため、双合診で直接子宮底を触診するようになり、その結果、触診可能組織の容量が

10

20

30

40

50

増えたことによるものと思われる。有効率 100%。

(2) ダクラス窩圧痛に対する効果

ダクラス窩圧痛は、10症例中全例において改善が認められた。全治は 5 症例で、全治まで平均 17.2 週を要した。残りの 5 症例は全治はしなかったが、軽快が認められ、このうちの 17 週観察した 1 症例では配偶者間人工受精 (AIH) により妊娠が認められた。有効率 100%。

(3) 月経痛に対する効果

月経痛は 10 症例中 5 症例が全治し、4 症例が軽快した。痛の軽快までに要した期間は平均 5.3 週であり、痛の完全消失までに要した期間は平均 14.3 であった。有効率 90%。

(4) 月経時以外の下腹痛・腰痛に対する効果

10 症例中、治療開始の時点で月経時以外の下腹痛・腰痛があったのは 5 症例であり、この全例において平均 6.7 週で痛は消失した。なお、残りの 5 症例では治療開始時には当該痛はなかった。有効率 100%。

(5) 妊娠成立効果

10 症例中、3 症例で本発明の腔内製剤の挿着中に妊娠が認められた。2 症例は性交により、他の 1 症例は配偶者間人工受精によるものである。ダナゾールの経口投与では、投与期間中は絶対に妊娠しないにもかかわらず、本発明の腔内製剤による場合は、治療中でも妊娠可能となることは驚異に値する。上記の事実とこれらの患者が過去数年間にわたり妊娠しなかった事実とをあわせて考慮すれば、①単に妊娠可能なだけでなく、治療前に比べて治療中は妊娠し易くなっていること、②治療中においても排卵の抑制及び子宮頸管粘液の精子貫通性が阻害されることが明白である。有効率 30%。

(6) その他の効果

10 症例全例において、治療中の排卵抑制並びに血中の FSH 及び LH 低下は認められず、更にダナゾールの経口投与では発生する体重増加、にきびの増加並びに GOT 及び GPT の増加などの副作用も認められなかった。

〈内性子宮内膜症〉

内性子宮内膜症と診断された 34～39 才の患者 4 名 (4 症例) に実施例 3 の子宮内製剤を挿着し、治療を行った。なお、この 4 症例中の 1 症例は、ダナゾールの経口投与では無効であった例である。治療期間は最長で 4 ケ月とし、製剤の挿着部位は子宮内である。

(1) 子宮体部への効果

4 症例中全例において、子宮体部の大きさの顕著な縮小が認められた。子宮体部縮小開始までの期間は全例 2 週以内であった。有効率 100%。

(2) 月経痛に対する効果

4 症例中全例において、治療開始後平均 7 週で月経痛の軽快が認められ、このうち 3 症例は、平均 14.6 週で全治し、痛の完全消失が認められた。有効率 100%。

(3) 月経時以外の下腹痛・腰痛に対する効果

月経時以外の下腹痛・腰痛を治療開始時に訴えていた症例は、4 症例中 3 症例であった。この 3 症例全例において、平均 6.6 週で当該痛は消失した。有効率 100%。

(4) 妊娠成立効果

4 症例中 2 症例において、本発明の子宮内製剤を抜去後、直ちに妊娠が認められた。有効率 50%。

以上に述べたように、本発明製剤はダナゾールの経口投与に比べ、子宮内膜症組織の萎縮、妊娠成立などの効果に優れ、しかも経口投与時に認められた副作用が全く認められず、従って、新規で極めて有効な子宮内膜症治療用の製剤とすることができる。

フロントページの続き

(56) 参考文献 特開 昭 55-102512 (J P, A)  
特開 昭 57-80315 (J P, A)  
日本臨床 44 巻・秋季臨時増刊号  
(1986) 第 1116 頁